



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 7/48</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07560</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05239</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juli 1999 (22.07.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 34 817.7 1. August 1998 (01.08.98) DE 199 11 775.6 17. März 1999 (17.03.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÜNGER, Joachim [DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Strasse 181, D-64823 Groß-Umstadt (DE). DRILLER, Hans-Jürgen [DE/DE]; Santo-Tirso-Ring 71, D-64823 Groß-Umstadt (DE). MARTIN, Roland [DE/DE]; Kastanienweg 21, D-69469 Weinheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p> </div> </div>		
<p>(54) Title: USE OF ECTOINE OR ECTOINE DERIVATIVES IN COSMETIC FORMULATIONS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ECTOIN ODER ECTOIN-DERIVATEN IN KOSMETISCHEN FORMULIERUNGEN</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} R^3 \\ \\ N - (C - R^4)_n \\ / \quad \backslash \\ R^1 \quad N \quad R^2 \\ \\ H \end{array} \quad (Ia)$ </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} R^3 \\ \\ HN - (C - R^4)_n \\ / \quad \backslash \\ R^1 \quad N \quad R^2 \end{array} \quad (Ib)$ </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the use of one or more compounds selected from the compounds of formulas (Ia) and (Ib), to the physiologically compatible salts of compounds of formulas (Ia) and (Ib), and to the stereoisomeric forms of the compounds of formulas (Ia) and (Ib), whereby R¹, R², R³, R⁴ and n have the meanings cited in Claim Nr. 1. The compounds are used for producing a cosmetic formulation. The compounds are, for example, advantageously used for protecting cells, proteins and/or biomembranes of the human skin, for protecting the microflora of the human skin, and/or for stabilizing the skin barrier.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib), wobei R¹, R², R³, R⁴ und n die in Anspruch 1 gegebenen Bedeutungen besitzen, zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung ist z.B. vorteilhaft zum Schutz von Zellen, Proteinen und/oder Biomembranen der menschlichen Haut, zum Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut, und/oder zur Stabilisierung der Hautbarriere geeignet.</p>		

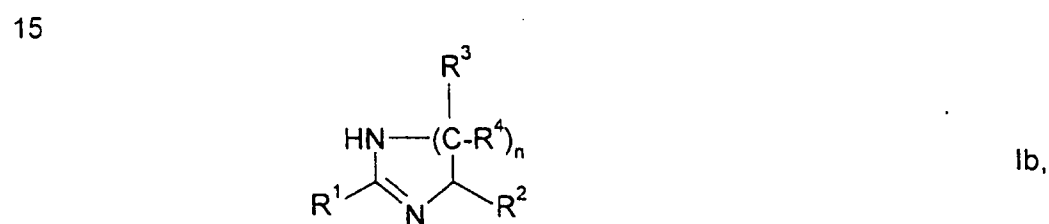
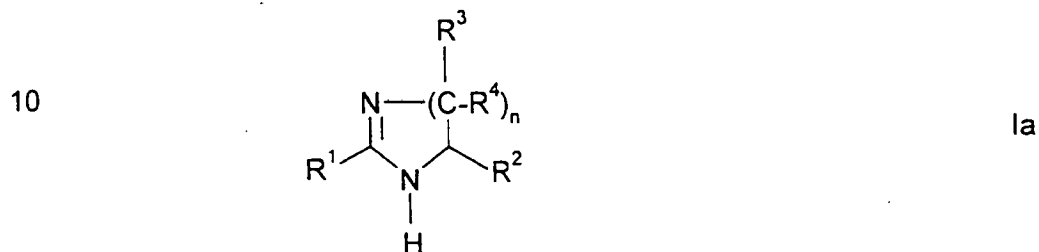
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire			PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten in kosmetischen Formulierungen

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



20

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

25

R^1 H oder Alkyl,

R^2 H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- R^5 ,

30

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

35

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R⁵ H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

5

bedeuten, zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung

10

– zum Schutz der menschlichen Haut gegen Stressfaktoren, insbesondere gegen Trockenheit durch hohe Temperaturen oder sehr niedrige Temperaturen bei geringer Luftfeuchtigkeit und/oder gegen hohe Salzkonzentration auf der Haut,

15

– zum Schutz von Zellen, Proteinen und/oder Biomembranen der menschlichen Haut,

– zum Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut, und/oder

– zur Stabilisierung der Hautbarriere.

20

Die gesunde menschliche Haut wird an ihrer Oberfläche, dem Stratum corneum, von einer großen Anzahl kommensalisch lebender Mikroorganismen kolonisiert. Aus der großen Vielfalt dieser Mikroorganismen leben nur wenige ständig auf der Haut und bilden so die residente Hautflora. Die Hauptvertreter der residenten Flora auf der menschlichen Haut sind Staphylococcen, Micrococcen, coryneforme Bakterien und Pityrosporen. Diese leben in kleinen Kolonien auf der Oberfläche des Stratum corneum und in der äußeren Epidermis. Eine zweite Gruppe von Mikroorganismen, die sich vorübergehend von außen, insbesondere auf exponierten Hautbereichen, ansiedelt, wird als transiente Flora bezeichnet und kann sich auf der gesunden Haut, deren Mikromilieu stark durch die residente Mikroflora bestimmt wird, nicht dauerhaft ansiedeln. In unterschiedlichen Körperregionen variiert die Zusammensetzung der Hautflora in Abhängigkeit vom Mikromilieu der Haut. Die Dichte der Mikroorganismen paßt sich dem jeweiligen Hautmilieu an, so daß die Ökologie dieser Körperregionen nicht durch eine übermäßige Besiedlung durch Mikroorganismen aus dem Gleichgewicht gebracht wird. Im Vergleich zum

35

Normalzustand der Haut nimmt die Anzahl der Mikroorganismen bei trockener Haut ab, während die Anzahl der Mikroorganismen bei feuchter Haut, z.B. durch entzündliche Veränderungen bei einem Ekzem, bis um das 1000-fache zunimmt.

5

Die Haut ist als Grenzschicht und Oberfläche des menschlichen Körpers einer Vielzahl externer Streßfaktoren ausgesetzt. Die Human-Haut ist ein Organ, das mit verschiedenartig spezialisierten Zelltypen - den Keratinozyten, Melanozyten, Langerhans-Zellen, Merkel-Zellen und eingelagerten Sinneszellen - den Körper vor äußeren Einflüssen schützt. Hierbei ist zwischen äußeren physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen auf die menschliche Haut zu unterscheiden. Zu den äußeren physikalischen Einflüssen sind thermische und mechanische Einflüsse sowie die Einwirkung von Strahlen zu zählen. Unter den äußeren chemischen Einflüssen sind insbesondere die Einwirkung von Toxinen und Allergenen zu verstehen. Die äußeren biologischen Einflüsse umfassen die Einwirkung fremder Organismen und deren Stoffwechselprodukte.

20

Die Oberfläche der menschlichen Haut wird von einem Fettfilm bedeckt, der, je nach den gegebenen Verhältnissen, als eine Öl-in-Wasser- oder eine Wasser-in-Öl-Emulsion anzusehen ist und zahlreiche Wirkstoffe, wie z.B. Enzyme und Vitamine, z.B. Vitamin D, enthält. Dieser Fettfilm, der aus den von Talgdrüsen und Keratinozyten abgegebenen Lipiden gebildet wurde, bewahrt die Feuchtigkeit der Haut und schützt den Körper als Hautbarriere vor ungünstigen Umweltfaktoren. Dieses empfindliche Gleichgewicht der Hautbarriere wird durch externe oder interne Faktoren gestört.

25

Die Mikroorganismen der menschlichen Haut sind verschiedenen Streßfaktoren ausgesetzt. Beispielsweise können sie durch Austrocknung oder durch hohe Salzkonzentrationen auf der Hautoberfläche, z.B. nach dem Schwitzen, geschädigt werden, was eine Schädigung der Hautbarriere zur Folge haben kann. Einige dieser Mikroorganismen - Staphylococcen, Micrococcen, Corynebakterien und Brevibakterien - besitzen jedoch üblicherweise die Fähigkeit, Kompatible Solute zu bilden, um sich gegen Austrocknung oder hohe Salzkonzentration zu schützen und tragen somit zur Ausbildung einer intakten Hautbarriere bei. Die Kompatiblen Solute,

30

35

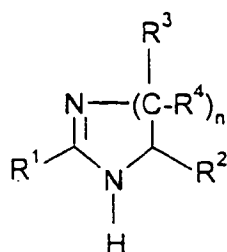
die auch als Streßschutzstoffe bezeichnet werden, sind niedermolekulare Substanzen im Cytoplasma.

5 Bisher wurde beispielsweise der Versuch unternommen, die Pflege oder den Schutz der menschlichen Haut durch hydrophile Substanzen, die selbst Wasser binden, zu bewirken (E.A. Galinski, Experientia 49 (1993) 487-496). Diese hydrophilen Substanzen binden jedoch Wassermoleküle des Hydratationswassers ebenso wie freie Wassermoleküle. Dadurch kommt es zwar zu einer Bindung von Wassermolekülen, nicht jedoch
10 beispielsweise zu einem Schutz der Hydrathüllen von Zellen, Proteinen und Zellmembranen.

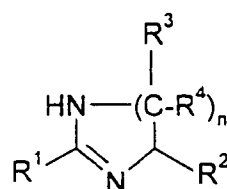
Es bestand daher die Aufgabe, kosmetische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, deren Anwendung die obengenannten Hautprobleme
15 beseitigen oder zumindest mindern und insbesondere

- zum Schutz der menschlichen Haut gegen Stressfaktoren, insbesondere gegen Trockenheit durch hohe Temperaturen oder sehr niedrige Temperaturen bei geringer Luftfeuchtigkeit und/oder gegen hohe Salzkonzentration auf der Haut,
20
- zum Schutz von Zellen, Proteinen, und/oder Biomembranen der menschlichen Haut,
- 25 – zum Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut,
und/oder
- zur Stabilisierung der Hautbarriere
30
geeignet sind.

Überraschend wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib
35



la



lb,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln la und lb, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln la und lb, wobei

R^1 H oder Alkyl,

R^2 H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- R^5 ,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R^5 H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten,

in kosmetischen Formulierungen gelöst wird.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden alle vor- und nachstehenden Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib als "Ectoin oder Ectoin-Derivate" bezeichnet.

Ectoinhaltige kosmetische Formulierungen schützen Zellen, Proteine, Enzyme, Vitamine, DNA, Zell- und Biomembranen der Haut vor den Schäden durch Austrocknung und Wasserentzug. Durch die Hydrationswirkung des Ectoins wird das Wassergleichgewicht des Stratum corneums sowie die Hautbarriere stabilisiert. Ectoin beugt einer trockenen und schuppigen Haut vor.

Ectoinhaltige kosmetische Formulierungen schützen zudem die für eine intakte Hautbarriere wichtige Mikroflora der Haut gegen Streß durch Austrocknung und hohe Ionenkonzentration nach dem Schwitzen. Die Stabilisierung der residenten Hautflora durch Ectoin oder seine Derivate ist eine wichtige Voraussetzung für das Gleichgewicht des Mikromilieus der Haut und die Ausbildung einer intakten Hautbarriere.

Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Sowohl Ectoin als auch Hydroxyectoin besitzen den Vorteil, daß sie nicht mit dem Zellstoffwechsel reagieren.

In der DE 43 42 560 wird die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikprodukten beschrieben.

Die Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib können in den kosmetischen Zubereitungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen. Unter den Verbindungen ausgewählt aus

den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R^1 H oder CH_3 , R^2 H oder $COOH$, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind die Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) insbesondere bevorzugt.

Unter dem Begriff "Aminosäure" werden die stereoisomeren Formen, z.B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin, β -Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, γ -Aminobutyrat, N ϵ -Acetyllysin, N δ -Acetylornithin, N γ -Acetyldiaminobutyrat und N α -Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt.

Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab.

Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin, β -Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Threonin, Valin, γ -Aminobutyrat, N ϵ -Acetyllysin, N δ -Acetylornithin, N γ -Acetyldiaminobutyrat und N α -Acetyldiaminobutyrat.

Die Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in 2 oder 3 Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

Die Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe CH_3 , die Ethylgruppe C_2H_5 , die Propylgruppen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ sowie die Butylgruppen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{H}_3\text{CCHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und $\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

5

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze abgeleitet von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

15

Verbindungen der Formeln Ia und Ib, in denen basische und saure Gruppen wie Carboxyl- oder Aminogruppen in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

20

Die Herstellung der Verbindungen der Formel Ia und Ib ist in der Literatur beschrieben (DE 43 42 560). (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629-1638).

25

Die Herstellung der kosmetischen Formulierung erfolgt, indem eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

35

Die kosmetischen Formulierungen auf der Grundlage einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib werden äußerlich angewendet.

Als Anwendungsform seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib werden der Formulierung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt.

Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B.

Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

5 Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethyl-
10 acetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

15 Suspensionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser,
20 Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Iso-stearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitan-ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

25 Seifen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäure-
30 eiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

35 Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia

und Ib die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Gesichts- und Körperöle können neben einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in der kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,0001 bis 50 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,001 bis 10 Gew.% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

Der Schutz der Haut vor Austrocknung kann beispielsweise in vivo nachgewiesen werden, z.B. durch bekannte Nachweismethoden wie TEWL (transepidermal water loss), Corneometrie (zur Bestimmung der Hautfeuchtigkeit), Mikrotopographie (zur Bestimmung der Hautrauigkeit) oder SELS (surface evaluation of living skin).

Ectoin-haltige Formulierungen können beispielsweise die Hautbarriere gegen die schädigende Wirkung von Natriumdodecylsulfat (SDS) schützen. Durch die Anwendung einer kosmetischen Ectoin-haltigen Emulsion kann der transepidermale Wasserverlust z.B. bis zu 40 %
5 deutlich reduziert werden (Abb. 1). Eine mit einer Ectoin-haltigen kosmetischen Formulierung vorbehandelte Haut ist unempfindlicher gegenüber einer Schädigung der Hautbarriere durch das Tensid SDS. Durch die Anwendung einer Ectoin-haltigen Emulsion ist die Haut besser gegen eine Tensidschädigung der Haut und den damit einhergehenden
10 Wasserverlust geschützt.

Ein wichtiges Ziel der Kosmetik ist nach wie vor ein Schutz der Haut gegen Stressfaktoren, die zum Austrocknen der Haut führen. Insbesondere trockene Luft während kalter oder sehr warmer Wetterlagen führt zu einem
15 starken Wasserverlust der Haut. Ectoin schützt z.B. aus einer kosmetischen O/W-Emulsion heraus vor Austrocknung (Abb. 2). Zusätzlich zu dem Schutz gegen Austrocknung führen Ectoin-haltige kosmetische Formulierungen zu einer deutlich besseren Hautfeuchtigkeit als eine entsprechende Grundformulierung ohne Ectoin (Placebo), die aber bereits
20 3 % Glycerin enthält. Desweiteren bewirken Ectoin-haltige kosmetische Formulierungen auch nach 24 Stunden noch eine deutlich höhere Hautfeuchtigkeit im Vergleich zum unbehandelten oder nur mit dem Placebo behandelten Hautareal. Ectoin-haltige kosmetische
25 Formulierungen schützen die Haut vor einer schnellen Austrocknung selbst gegen stark hygroskopisches Kieselgel, welches direkt auf die Haut aufgetragen ist. Die Feuchtigkeit der Haut kann durch die topische Anwendung von Ectoin-haltigen kosmetischen Formulierungen über einen längeren Zeitraum gegen Austrocknung geschützt werden. Ectoin-haltige
30 kosmetische Formulierungen sind somit für eine Prophylaxe gegen trockene Haut gut geeignet.

Die Stabilisierung der Biomembranen kann z.B. in vitro nachgewiesen werden. Hierbei wird ausgenutzt, daß Propidiumiodid bei intakter Membran der Hautzellen nicht in die Zellen aufgenommen wird und tote Zellen oder
35 Zellen mit einer geschädigten Membran für Propidiumiodid permeabel sind und durch die Propidiumiodid-Aufnahme einer Rotfärbung unterliegen.

Durch Vergleich von Zellkulturen, die vor der Schädigung, beispielsweise durch DMSO-Zugabe, mit Ectoin vorbehandelt wurden und von nicht vorbehandelten Zellen, kann nach anschließender Propidiumiodid-Behandlung die Wirkung des Ectoins oder seiner Derivate auf die Stabilisierung der Biomembranen festgestellt werden.

Zur Bestimmung der Zellmembran- und Protein-schädigenden Wirkung von Tensiden kann z.B. der RBC-Test verwendet werden. Hierzu werden die Erythrozyten z.B. mit Natriumdodecylsulfat (SDS) inkubiert, beispielsweise für eine Dauer von 10 Minuten. SDS destabilisiert die Membran unbehandelter Zellen so, daß die Zellen teilweise lysiert werden und ihre Inhaltsstoffe wie das Hämoglobin frei geben. Das bei der Zellwandschädigung freigesetzte Hämoglobin dient als Indikator für die spektrophotometrische Bestimmung der Membranschädigung durch SDS. Anhand des freigesetzten Hämoglobins kann die Anzahl der zerstörten Erythrozyten bestimmt werden.

Ectoin schützt die Zellen gegen eine Schädigung durch SDS (Abb. 3). Die mit Ectoin vorbehandelten Erythrozyten sind gegenüber einer Membranschädigung durch SDS resistenter als unbehandelte Zellen. Je höher die Ectoin-Konzentration, desto größer ist der Schutzeffekt gegen eine Membranschädigung.

Je länger die Zellen mit Ectoin vorbehandelt werden, desto größer ist der Schutzeffekt gegen eine Membranschädigung (Abb. 4). Die Stabilisierung der Zellmembranen ist sowohl von der Ectoin-Konzentration abhängig, als auch von der Dauer der Ectoin-Vorbehandlung. Je höher die Ectoin-Konzentration und je länger die Einwirkzeit auf die Erythrozyten ist, desto stärker werden die Zellmembranen geschützt.

Der Nachweis der Stabilisierung der residenten Mikroflora kann beispielsweise in vivo erfolgen. Nach Ectoin-Behandlung bestimmter Hautbereiche, beispielsweise der Unterarme, wird die Haut z.B. Trocken- und/oder Hitze-
streß in einer Klimakammer ausgesetzt. Anschließend werden die Bak-
5 terien von den Unterarmen isoliert und eine "Lebend-Zellzahlbestimmung"
mittels Vitalfärbung sowie eine Wachstumskurve zur Bestimmung der
Kinetik, beispielsweise durch das Ausplattieren der Bakterien auf
Kulturplatten (Plattenverfahren) oder durch das Impedanzverfahren mittels
Leitfähigkeitsmessungen, durchgeführt. Ein Vergleich dieser Ergebnisse
10 mit denen für nicht vorbehandelte Hautbereiche liefert einen Nachweis der
Wirkung des Ectoins oder seiner Derivate auf die Stabilisierung der
residenten Mikroflora.

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formu-
15 lierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich
erwerbbar oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur Verdeutlichung der Erfindung und sind
keinesfalls als Limitierung aufzufassen. Alle %-Angaben sind Gewichts-
20 prozent.

Die INCI-Namen verwendeter Rohstoffe sind wie folgt (die INCI-Namen
werden definitionsgemäß in Englischer Sprache angegeben):

25	Rohstoff	INCI-Name
	Mandelöl	Sweet Almond Oil (Prunus Dulcis)
	Eutanol G	Octyldodecanol
30	Luvitol EHO	Cetearyl Octanoate
	Oxynex K flüssig	PEG-8, Tocopherol, Ascorbyl Palmitate, Ascorbic Acid, Citric Acid
	Panthenol	Panthenol
	Karion F flüssig	Sorbitol
35	Sepigel 305	Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, Laureth-7

- 15 -

	Paraffin, dünnflüssig	Mineral Oil (Paraffinum Liquidum)
	Mirasil CM 5	Cyclomethicone
	Arlacel 165	Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate
	Germaben II	Propylene Glycol, Diazolidinyl urea,
5		Methylparaben, Propylparaben
	Parfüm Bianca	Parfum
	Abil WE 09	Polyglyceryl-4 Isostearate, Cetyl
		Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate
	Jojobaöl	Jojoba Oil (Buxus Chinensis)
10	Cetiol V	Decyl Oleate
	Prisorine IPIS 2021	Isopropyl Isostearate
	Ricinusöl	Castor Oil (Ricinus Communis)
	Lunacera M	Cera Microcristallina
	Miglyol 812 Neutralöl	Caprylic/Capric Triglyceride
15	Eusolex T-2000	Titanium Dioxide, Alumina, Simethicone

20

25

30

35

Beispiel 1

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Hautpflegegel (O/W) enthaltend Ectoin hergestellt:

5				<u>Gew.-%</u>
	A Mandelöl	(2)		8.0
	Eutanol G	(3)		2.0
	Luvitol EHO	(4)		6.0
	Oxynex K flüssig	(Art.-Nr. 108324)	(1)	0.05
10	B Panthenol	(Art.-Nr. 501375)	(1)	0.5
	Karion F flüssig	(Art.-Nr. 102993)	(1)	4.0
	Konservierungsmittel			q.s.
	Wasser, demineralisiert			ad 100
15	C Sepigel 305	(5)		3.0
	D Ectoin	(1)		1.0
20	Als Konservierungsmittel können 0.05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder 0.15 % Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757) verwendet werden.			
25	Herstellung: Die vereinigte Phase B wird unter Rühren langsam in die Phase C einge- tragen. Danach wird die vorgelöste Phase A zugesetzt. Es wird gerührt bis die Phasen homogen gemischt sind. Anschließend wird Phase D zugege- ben und bis zur Homogenität gerührt.			
30	Bezugsquellen:			
	(1)	Merck KGaA, Darmstadt		
	(2)	Gustav Heess, Stuttgart		
	(3)	Henkel KGaA, Düsseldorf		
35	(4)	BASF AG, Ludwigshafen		
	(5)	Seppic, Frankreich		

Beispiel 2

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Hautpflege-
creme (O/W) enthaltend Ectoin hergestellt:

5

			<u>Gew.-%</u>
	A Paraffin, dünnflüssig	(Art.-Nr. 107174) (1)	8.0
	Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102) (1)	4.0
	Mirasil CM 5	(2)	3.0
10	Stearinsäure	(1)	3.0
	Arlacel 165	(3)	5.0
	B Glycerin, 87 %	(Art.-Nr. 104091) (1)	3.0
	Germaben II	(4)	0.5
15	Wasser, demineralisiert		ad 100
	C Parfüm Bianca	(5)	0.3
	D Ectoin	(1)	1.0

20

Herstellung:

Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75 °C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30 °C abgekühlt, die Phasen C und D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

25

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
 30 (2) Rhodia
 (3) ICI
 (4) ISP
 (5) Dragoco

35

Beispiel 3

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Sonnenschutz-
 lotion (W/O) enthaltend Ectoin hergestellt:

5				<u>Gew.-%</u>
	A Abil WE 09	(2)		5.0
	Jojoba Öl	(3)		6.0
	Cetiol V	(4)		6.0
	Prisorine 2021	(5)		4.5
10	Ricinusöl	(6)		1.0
	Lunacera M	(7)		1.8
	Miglyol 812 Neutralöl	(8)		4.5
	B Eusolex T-2000	(Art.-Nr. 105373)	(1)	3.0
15	Glycerin, 87 %	(Art.-Nr. 104091)	(1)	2.0
	Natriumchlorid	(Art.-Nr. 106400)	(1)	0.4
	Konservierungsmittel			q.s.
	Wasser, demineralisiert			ad 100
20	C Parfüm	(5)		0.3
	D Ectoin	(1)		1.0

Als Konservierungsmittel können

- 25 0.05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder
 0.15 % Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)
 verwendet werden.

Herstellung:

- 30 Zunächst wird Eusolex T-2000 in Phase B eingerührt und auf 80 °C
 erwärmt. Danach wird Phase A auf 75 °C erwärmt und unter Rühren
 Phase B langsam zugegeben. Es wird bis zur Homogenität gerührt und
 anschließend unter Rühren auf 30 °C abgekühlt. Danach werden die
 Phasen C und D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
 (2) Th. Goldschmidt AG, Essen
 (3) H. Lamotte, Bremen
 5 (4) Henkel KGaA, Düsseldorf
 (5) Unichema, Emmerich
 (6) Gustav Heess, Stuttgart
 (7) H.B. Fuller, Lüneburg
 (8) Hüls Troisdorf AG, Witten

10

Beispiel 4

Aus folgenden Komponenten wird eine Hautpflegecreme (O/W) enthaltend Ectoin hergestellt:

15

			<u>Gew.-%</u>
	A Paraffin, dünnflüssig	(Art.-Nr. 107174) (1)	8.0
	Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102) (1)	4.0
	Mirasil CM 5	(2)	3.0
20	Stearinsäure	(1)	3.0
	Arlacel 165 V	(3)	5.0
	B Glycerin, 87 %	(Art.-Nr. 104091) (1)	3.0
	Germaben II	(4)	0.5
25	Wasser, demineralisiert		ad 100
	D Ectoin	(1)	x

x = 0 (Placebo), 2, 5 Gew.-%

30

Herstellung:

Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75 °C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30 °C abgekühlt, Phase D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

35

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
(2) Rhodia
(3) ICI
(4) ISP

Beispiel 4a

Mit den in Beispiel 4 beschriebenen Hautpflegecremes (O/W) enthaltend Ectoin wird eine in vivo Bestimmung des Transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) nach Schädigung der Hautbarriere durch SDS-Behandlung durchgeführt. Zunächst wird die Haut der Probanden (N=5) am Unterarm eine Woche lang zweimal täglich mit der O/W-Emulsion (2 mg/cm²) enthaltend 2 % und 5 % Ectoin und einer Emulsion ohne Ectoin (Placebo) behandelt. Um den TEWL künstlich durch eine Schädigung der Hornbarriere zu erhöhen, wird die Haut anschließend mit 80 µl Natriumdodecylsulfat (SDS; 2% in Wasser) in einer Aluminiumkammer unter Okklusion über 24 h behandelt. Die TEWL-Bestimmung wird in einem Klimaraum bei 22 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 60 % mit TEWAmeter TM210 durchgeführt. In Abb. 1 ist der TEWL vor und nach der Behandlung mit den Ectoin-haltigen Emulsionen, sowie nach der Schädigung der Hautbarriere durch SDS dargestellt. Die Werte zu Abb. 1 sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1 In vivo Bestimmung des Transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) nach Schädigung der Hautbarriere durch SDS-Behandlung.

	TEWL [g/m ² /h]		
	vor Behandlung	nach 1 Woche Ectoin-Behandlung	nach SDS-Stress
unbehandelt	5,2	5,6	18
Placebo	5,2	5,8	15,1
2% Ectoin	5,6	5,6	14,2
5% Ectoin	5,1	5,6	10,8

Beispiel 4b

5 Mit den in Beispiel 4 beschriebenen Hautpflegecremes (O/W) enthaltend
Ectoin wird eine in vivo Bestimmung der Hautfeuchtigkeit nach Ectoin-
Behandlung und Dehydratisierung mittels Kieselgel durchgeführt. Zunächst
wird die Haut der Probanden (N=5) am Unterarm eine Woche lang
zweimal täglich mit einer kosmetischen Formulierung (2 mg/cm^2)
enthaltend 2 % und 5 % Ectoin und einer Formulierung ohne Ectoin
10 (Placebo) behandelt. Der Feuchtigkeitsgehalt der Haut wird vor dem
Auftragen und nach 1 Woche vier Stunden nach dem letzten Auftragen
bestimmt. Dann wird Kieselgel 60 ($0,2 \text{ g/cm}^2$) auf die Testareale des
Unterarmes für zwei Stunden unter Okklusion aufgetragen
(Dehydratisierung). Nach Entfernen des Kieselgels wird die
15 Hautfeuchtigkeit nach 10 min., 2 h, 4 h und 24 h in einem Klimaraum bei
22 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 60 % gemessen. Die Ergebnisse sind
in Abb. 2 dargestellt.

Beispiel 5

20 Mit einer wässrigen Ectoin-Lösung gepuffert in PBS-Puffer (22,2 mmol/l
Dinatriumhydrogenphosphat, 5,6 mmol/l Kaliumdihydrogenphosphat,
123,3 mmol/l Natriumchlorid und 10 mmol/l Glucose) wird eine
Bestimmung der membranstabilisierenden Wirkung von Ectoin
25 vorbehandelten Human-Erythrozyten gegenüber SDS durchgeführt. Hierzu
wird der RBC-Test verwendet. Es wird die prozentuale
Membranstabilisierung von mit Ectoin vorbehandelten Zellen bestimmt.

Human-Erythrozyten (2×10^8 Zellen/ml) werden 1 Stunde mit 0 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 % und 5 % Ectoin behandelt. Dann werden die Zellen 10 min. mit 0 bis 0,04 % SDS-Lösung gestresst. Anschließend wird
30 spektrophotometrisch anhand des freien Hämoglobingehalts bestimmt
wieviel Zellen lysiert worden sind. In Abb. 3 ist der prozentuale Unterschied
der lysierten Zellen in Abhängigkeit von der Ectoinkonzentration aus der
35 Vorbehandlung gegenüber einer unbehandelten Kontrolle gezeigt. Der
Versuch wird N = 5 mal durchgeführt.

Zusätzlich werden Human-Erythrozyten (2×10^8 Zellen/ml) 0 (Kontrolle), 6, 18 und 24 Stunden mit 1 % Ectoin behandelt. Dann werden die Zellen 10 min. mit 0 bis 0,04 % SDS-Lösung gestresst. Anschließend wird

5 spektrophotometrisch anhand des freien Hämoglobingehalts bestimmt wieviel Zellen lysiert worden sind. In Abb. 4 ist der prozentuale Unterschied der lysierten Zellen in Abhängigkeit von der Ectoinkonzentration aus der Vorbehandlung gegenüber einer unbehandelten Kontrolle gezeigt. Der Versuch wird N = 5 mal durchgeführt.

10

15

20

25

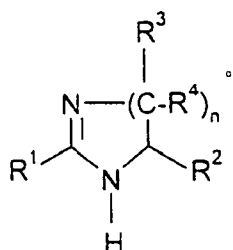
30

35

Patentansprüche

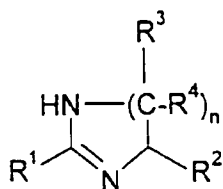
1. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib

5



Ia

10



Ib,

15

- den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

20

25 R¹ H oder Alkyl,

R² H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R⁵,

30

R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

35

R^5 H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

- 5 bedeuten zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung zum Schutz der menschlichen Haut gegen Trockenheit und/oder hohe Salzkonzentrationen.
- 10 2. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib nach Anspruch 1 zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung
- 15 zum Schutz von Zellen, Proteinen, und/oder Biomembranen der menschlichen Haut.
- 20 3. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib nach Anspruch 1 zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung
- 25 zum Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut.
- 30 4. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib nach Anspruch 1 zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung zur Stabilisierung der Hautbarriere.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zur äußeren Anwendung in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats oder eines Sprays einsetzt.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib von 0,0001 bis 50 Gew.% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 02 NOV 2001

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

100 43 456.8

Anmeldetag:

4. September 2000

Anmelder/Inhaber:

Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung:Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zur
Stabilisierung von p53**IPC:**

A 61 K 31/505

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. Oktober 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoiß

GKS & S MAXIMILIANSTRASSE 58 D-80538 MÜNCHEN GERMANY

RECHTSANWÄLTE
LAWYERS

MÜNCHEN
DR. HELMUT EICHMANN
GERHARD BARTH
DR. ULRICH BLUMENRÖDER, LL.M.
CHRISTA NIKLAS-FALTER
DR. MAXIMILIAN KINKELDEY, LL.M.
SONJA SCHÄFFLER
DR. KARSTEN BRANDT
ANJA FRANK, LL.M.
UTE STEPHANI
DR. BERND ALLEKOTTE, LL.M.

PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

MÜNCHEN
DR. HERMANN KINKELDEY
PETER H. JAKOB
WOLFHARD MEISTER
HANS HILGERS
DR. HENNING MEYER-PLATH
ANNELE EHNOLD
THOMAS SCHUSTER
DR. KLARA GOLDBACH
MARTIN AUFENANGER
GOTTFRIED KLITZSCH
DR. HEIKE VOGELSANG-WENKE
REINHARD KNAUER
DIETMAR KÜHL
DR. FRANZ-JOSEF ZIMMER
BETTINA K. REICHELT
DR. ANTON K. PFAU
DR. UDO WEIGELT
RAINER BERTRAM
JENS KOCH, M.S. (J of PA) M.S.
BERND ROTHMEL
DR. DANIELA KINKELDEY
DR. MARIA ROSARIO VEGA LASO

PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

KÖLN
DR. MARTIN DROPMANN

CHEMNITZ
MANFRED SCHNEIDER

BERLIN
DIETER JANDER

OF COUNSEL
PATENTANWÄLTE

AUGUST GRÜNECKER
DR. GUNTER BEZOLD
DR. WALTER LANGHOFF

DR. WILFRIED STOCKMAIR
(-1994)



IHR ZEICHEN / YOUR REF.

UNSER ZEICHEN / OUR REF.

DATUM / DATE

P 31 932-00993/co

04.09.2000

Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zur Stabili-
sierung von p53



MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT

22.08.01

Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zur Stabilisierung von p53

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zur Stabilisierung von p53.

In den westlichen Industrieländern hat sich Krebs zu einer der am meisten gefürchteten Krankheiten entwickelt. Dies liegt zum einen daran, dass für manche Krebsarten noch keine wirksame Therapie gefunden wurde oder dass der jeweilige Krebs entweder gegen Chemotherapie oder Strahlentherapie resistent geworden ist. Es wird davon ausgegangen, dass Krebs die Todesursache von 1/5 der Menschen in den westlichen Industrienationen ist.

Der Prozeß der Entstehung von Krebs wird als Cancerogenese bezeichnet. Nach den gegenwärtigen Vorstellungen entstehen die Zellen eines Tumors aus einer gemeinsamen Stammzelle (Klonalität). Der Prozess, in dem eine Zelle zur Krebszelle entartet, d.h. eine maligne Transformation auftritt, wird auf die Umgehung oder Störung der normalen Zellwachstumskontrolle zurückgeführt. Bei fehlerhaften Zellteilungen kann es zur Umordnung von Chromosomen oder Chromosomenteilen ohne Wiederherstellung durch zelleigene Reparaturmechanismen kommen. Dies hat die Aktivierung von vorhandenen Genen mit zentraler Bedeutung für die Regulation von Zellaktivitäten, sogenannten Oncogenen, zur Folge. Diese Oncogene führen zur Störung der Wachstumskontrolle, z.B. durch die Produktion von Wachstumsfaktoren, die wieder auf die Zelle stimulierend rückwirken. Die unkontrollierte Steigerung der Zellvermehrung lässt biochemische und physikalische Veränderungen entstehen, die zum weiteren Verlust von Wachstums- hemmung (Autonomie), zu zellulären und histologischen Abnormitäten und zur Entdifferenzierung (Anaplasie) sowie Streuung über den gesamten Organismus (Metastasen) führen.

Als ursächliche Bedingungen für die Krebsentstehung sieht man genetische Faktoren, ionisierende Strahlen, UV-Licht, Viren und die Einwirkung von Carzinogenen in Form von Tabakrauch, Nahrung, Medikamenten oder durch Arbeitsplatz- oder umweltbedingte

Aufnahme an. Auch die mangelnde Abwehr von Tumorzellen infolge von Störungen des Immunsystems trägt zur Entstehung von Krebserkrankungen bei. Hier liegt auch der Ansatzpunkt psychophysiologischer Theorien, die die Beteiligung von Stress und psychischen Faktoren berücksichtigen.

Die Verbindung zwischen Cancerogenese und Mutagenese wurde für drei Krebsfaktoren festgestellt:

- chemische Carzinogene, die einfache lokale Veränderungen in der DNA-Sequenz verursachen;
- ionisierende Strahlung, die Chromosomenbrüche herbeiführen und Translokationen verursachen kann; und
- Viren, die fremde DNA in die Zellen einführen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Zelle Mechanismen besitzt, um zu verhindern, dass die Fremd-DNA der Viren bzw. Bakterien an ihre Tochterzellen weitergegeben wird. Dies führte dazu, dass sich Krebsforscher den Tumor- oder Wachstumssuppressorgenen, insbesondere dem p53-Gen, zuwandten.

Das p53-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des menschlichen Chromosoms 17, Bande 13 und ist ungefähr 20 Kilobasen (kb) lang. Dieses Gen ergibt ein 2,8 kb mRNA-Transkript und codiert für ein 53 kD Phosphorprotein, welches 393 Aminosäuren enthält.

Das p53-Protein ist in der Lage, zu speziellen Sequenzen zu binden, und es wird angenommen, dass es ein Transkriptionsfaktor ist.

Das p53 reagiert auf DNA-Schäden oder abnorme Wachstumsbedingungen, indem es die Zelle in der G1-Phase der DNA-Replikation (Ruhephase) arretieren kann. Durch DNA-Strangbrüche und AT-Genprodukte wird die p53-Proteinsynthese verstärkt. Die p53-Proteine verstärken ihrerseits die Bildung negativer Wachstumsfaktoren und hemmen die DNA-Replikation, positive Wachstumsfaktoren und GTP-Synthese via IMP-Dehydrogenase.

Ein weiterer Aspekt dieser Art der Regulierung beinhaltet die Kontrollfunktion von p53 in der Zelle, bei zu stark beschädigten Zellen den kontrollierten Zelltod oder Apoptosis herbeizuführen, bevor diese Zellen zu Tumoren heranwachsen können. Somit hat p53 eine bestimmte Rolle in der Zellantwort zur UV-Strahlung durch die Inhibition der DNA-Synthese, gefolgt von einer DNA-Schädigung.

Als am häufigsten zu beobachtende genetische Veränderung in menschlichen malignen Tumorzellen kommt es zu Veränderungen des p53-Gens und seines codierten Proteins. Insbesondere sind die Erbanlagen für p53 besonders häufig in Hauttumorzellen mutiert, wenn diese durch UV-Licht verursacht wurden. Eine übermäßige Sonnenstrahlung kann die Entstehung von Hauttumoren verursachen.

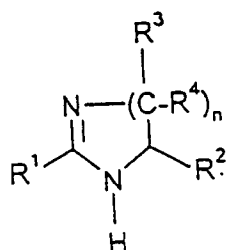
Eine Zelle, die p53-defizient ist oder mutiertes P53 exprimiert, tritt nicht in die G1-Arretierung oder die G0-Phase (Apoptosis) ein. Diese Unfähigkeit des mutierten p53 Apoptosis einzuleiten, kann ebenfalls erklären, warum die Strahlungstherapie in der Behandlung von verschiedenen Tumorzellen unwirksam ist.

Es gibt verschiedene Arten, wie die p53-Funktion deaktiviert werden kann. Dazu zählen Missense-Mutationen, Deletionen oder Nonsense-Mutationen des Gens, die dazu führen, dass das Protein nicht oligomerisiert oder tetramere Komplexe bilden kann, die zu speziellen DNA-Sequenzen binden können. Das p53-Gen besitzt mehrere "hot spots", d.h. Genbereiche, die schnell mutieren können. Weiterhin ist das p53-Gen sehr empfindlich gegenüber UV-Strahlen, welche leicht zu einer Mutation und dem damit verbundenen Funktionsverlust von p53 führen.

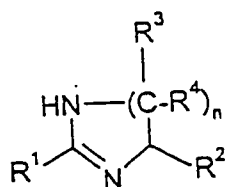
Da die Bedeutung von p53 insbesondere bei der Entstehung von Hauttumoren erkannt wurde, wurden bereits Vorschläge gemacht, wie die Wächterfunktion von p53 auch in Hautzellen funktionieren kann, in denen das p53-Gen durch starke Sonneneinstrahlung mutiert wurde. So wird in *Bild der Wissenschaft* 2/96, Seite 108 beschrieben, dass vorgeschlagen wurde, biotechnisch hergestelltes p53-Protein in eine Lipidhülle zu verpacken und so in die Hautzellen zu verfrachten. Dieses p53-Präparat in Form einer Creme soll potentielle Krebszellen ausmerzen und möglicherweise sogar vorhandenen Hautkrebs zurückbilden. Dieses Verfahren ist jedoch durch die Verwendung von p53 selbst sehr aufwendig und kostspielig.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die p53 auf DNA- und Protein-Ebene stabilisiert. Es soll somit eine Mutation und ein damit verbundener Funktionsverlust von p53 verringert werden, um die Apoptosis auch bei Tumorzellen einleiten zu können. Gleichzeitig soll die Synthese von p53 stimuliert werden, so dass unter Stressbedingungen, wie UV-Strahlung und chemischen Noxen, p53 in ausreichender Konzentration zur Verfügung steht.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b,



1a



1b

einem physiologisch verträglichen Salz davon und einer stereoisomeren Form davon, worin

R¹ H oder Alkyl,

R² H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R⁵,

R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

R⁵ H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

22.08.01

5

bedeuten,

zur Stabilisierung von p53.

Die Verbindungen der Formeln 1a und 1b, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formeln 1a und 1b und die stereoisomere Form der Verbindungen der Formeln 1a und 1b werden nachstehend auch als „Ectoin oder Ectoin-Derivate“ bezeichnet.

Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Sowohl Ectoin als auch Ectoin-Derivate besitzen den Vorteil, daß sie nicht in den Zellstoffwechsel eingreifen. Ectoin und Ectoin-Derivate werden bereits in der DE 43 42 560 als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikprodukten beschrieben.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in den topischen Zusammensetzungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen.

Als erfindungsgemäß verwendete Verbindungen sind diejenigen bevorzugt, worin R^1 H oder CH_3 , R^2 H oder $COOH$, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Von den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) besonders bevorzugt.

Unter dem Begriff „Aminosäure“ werden die stereoisomeren Formen, z.B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin, β -Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, γ -Aminobutyrat, N ϵ -Acetyllysin, N δ -Acetylmithin, N γ -Acetyldiaminobutyrat und N α -Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt.

Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab.

Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin, β -Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Threonin, Valin, γ -Aminobutyrat, $N\epsilon$ -Acetyllysin, $N\delta$ -Acetylorithin, $N\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und $N\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat.

Die Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in zwei oder drei Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

Die Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe CH_3 , die Ethylgruppe C_2H_5 , die Propylgruppen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ sowie die Butylgruppen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{H}_3\text{CCHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und $\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze, die von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)amin abgeleitet sind. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Verbindungen der Formeln 1a und 1b, in denen basische und saure Gruppen, wie Carboxyl- oder Aminogruppen, in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wird in der DE 43 42 560 beschrieben. (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629-1638).

Ectoin oder Ectoin-Derivate werden erfindungsgemäß üblicherweise in Form einer topischen Zusammensetzung verwendet. Möglich ist auch deren Verwendung im pharmazeutischen Bereich und/oder im Nahrungsmittelbereich.

Die Herstellung der topischen Zusammensetzung erfolgt, indem mindestens eine der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen, in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

Die topischen Zusammensetzung auf der Grundlage mindestens einer erfindungsgemäß verwendeten Verbindung wird äußerlich auf der Haut oder den Hautadnexen angewendet.

Als Anwendungsform seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen werden der Zusammensetzung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt.

Bevorzugte Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel und Geruchsverbesserer. Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether.

Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöle, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Suspensionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Seifen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionaten, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Gesichts- und Körperöle können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie synthetische Öle, wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle, wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflege-
stifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up
sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Mindestens eine erfindungsgemäß verwendete Verbindung liegt in der topischen Zu-
sammensetzung in einer Menge von vorzugsweise 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders
bevorzugt 0,001 bis 10 Gew.-%, insbesondere bevorzugt 0,1 bis 1 Gew.%, bezogen auf
die Zusammensetzung, vor.

Vorzugsweise werden neben Ectoin oder den Ectoin-Derivaten zusätzlich mindestens
ein Antioxidationsmittel und/oder UV-Filter verwendet.

Es können erfindungsgemäß die aus der Fachliteratur bekannten Antioxidationsmittel
verwendet werden, z.B. Flavonoide, Coumaranone, Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin,
Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren
Derivate, Peptide, wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B.
Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate,
Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydrolipon-
säure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin,
Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-,
Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycer-
ylester) sowie deren Salze, Diaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipro-
pionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und
Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoxi-
min, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin), ferner (Metall-) Chelato-
ren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxy-
säuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallen-
extrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren
und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-
Ascorbyl-phosphat, Ascorbylacetat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutin-
säure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin,
Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajaretsäure, Trihydroxybu-
tyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und

dessen Derivate (z.B. ZnO , ZnSO_4), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

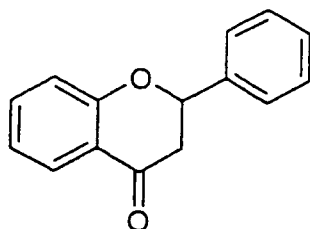
Mischungen von Antioxidationsmitteln sind ebenfalls geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen, enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex[®] LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] 2004).

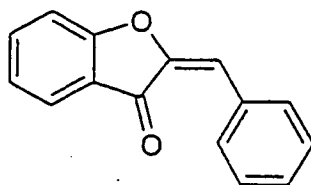
In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Antioxidationsmittel Butylhydroxytoluol verwendet. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird als Antioxidationsmittel eine oder mehrere Verbindungen, ausgewählt aus Flavonoiden und/oder Coumaranonen, verwendet.

Als Flavanoide werden die Glycoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavanolen), Auronen, Isoflavonen und Rotenoiden aufgefaßt (Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch auch die Aglykone, d.h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Coumaranonen auch deren Derivate verstanden.

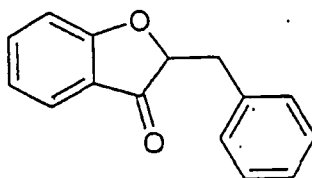
Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

Die Flavanone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:

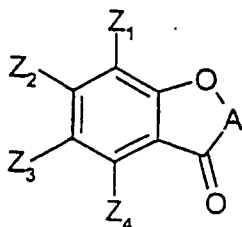




Die Coumaranone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



Vorzugsweise werden die Flavonoide und Coumaranone ausgewählt aus den Verbindungen der Formel (I):

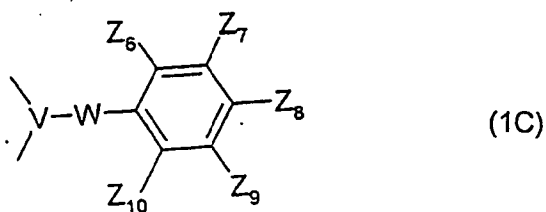
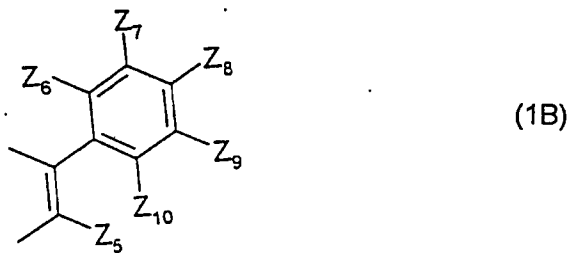
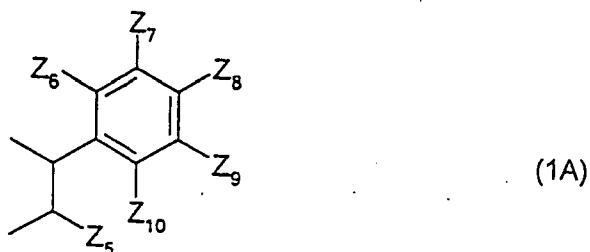


(I)

worin bedeuten:

Z₁ bis Z₄ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglycosidreste, wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können und wobei an die Hydroxygruppen der genannten Reste auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann,

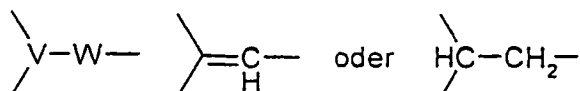
A ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus den Teilformen (IA), (IB) und (IC)



Z₅ H, OH oder OR,

R einen Mono- oder Oligoglycosidrest,

Z₆ bis Z₁₀ die Bedeutung der Reste Z₁ bis Z₄ besitzen, und



In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden die Flavonoide ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Isoquercetin, Anthocyanidin (Cyanidin), Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin), Trishydroxyethylrutin (Troxerutin), Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethyluteolin (Troxeluteolin) sowie deren Sulfaten und Phosphaten.

Unter den Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxerutin bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Troxerutin.

Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 bevorzugt.

Die Antioxidationsmittel werden erfindungsgemäß in üblichen Mengen in der topischen Zusammensetzung verwendet.

Weiterhin können erfindungsgemäß die aus der Fachliteratur bekannten UV-Filter verwendet werden.

Als geeignete organische UV-Filter kommen alle dem Fachmann bekannten UVA- als auch UVB-Filter in Frage. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

Benzylidenkampferderivate, wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD),
- Polymere von N-{ (2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl }acrylamid (z.B. Mexoryl® SW),
- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium-methylsulfat (z.B. Mexoryl® SK) oder
- α -(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane, wie

- 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex® 9020) oder
- 4-Isopropylidibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),

Benzophenone, wie

- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder
- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul® MS-40),

Methoxyzimtsäureester; wie

- p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 2292),
- p-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan® E 1000),

Salicylatderivate, wie

- 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS),
- 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol®) oder
- 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),

4-Aminobenzoessäure und Derivate davon, wie

- 4-Aminobenzoessäure,
- 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007),
- ethoxylierte 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

und weitere Substanzen, wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232),

- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX) und
- 2,4,6-Trianiolino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150).

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 1 bis 8 Gew.%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),
- α -(Trimethylsilyl)- ω [(trimethylsilyl)oxy]poly[oxy(dimethyl)] [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5% methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] ($n \approx 60$) (z.B. Parsol® SLX,
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol (z.B. Tinosorb® M),
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz,
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure, Mononatriumsalz,
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure, Monokaliumsalz und
- 2,4-bis-[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (z.B. Tinosorb® S).

Diese organischen Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.%, vorzugsweise 1 bis 15 Gew.%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide, z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex® T-2000 oder Eusolex® T-Aqua), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

Bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid, Titandioxid, 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze.

Besonders bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid und Titandioxid.

Wird Titandioxid erfindungsgemäß verwendet, ist es bevorzugt, daß neben Titandioxid zusätzlich ein oder mehrere weitere UV-Filter, ausgewählt aus 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze, verwendet werden.

Es ist insbesondere bevorzugt, daß neben Titandioxid zusätzlich die UV-Filter 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon und/oder p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester verwendet werden.

Ectoin oder Ectoin-Derivate können erfindungsgemäß als Arzneimittel zur Stabilisierung von p53 verwendet werden. Zum einen kommen eine prophylaktische Anwendung, d.h. eine Anwendung vor einer Stressbelastung, wie UV-Licht oder chemischen Noxen, oder eine therapeutische Anwendung infolge dieser Stressbelastung, z.B. als "After-Sun-Präparat", in Frage. Eine kosmetische Verwendung und eine Verwendung im Nah-

rungsmittelbereich ist ebenfalls möglich. Die erfindungsgemäße Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten führt dabei zu einer Stabilisierung von p53 auf DNA- und Proteinebene in den Zellen, so dass die natürliche Reparatur und die Schutzmechanismen der Haut und anderer Gewebe verbessert werden. Die Mutation des p53-Gens durch UV-Licht oder chemische Noxen kann durch Ectoin oder Ectoin-Derivate weitgehend verhindert werden, so dass krebsgeschädigte Zellen durch p53 abgetötet werden können, bevor sie zu Krebsherden heranwachsen. Desweiteren führen Ectoin oder Ectoin-Derivate zu einer höheren Konzentration an p53 unter Stressbedingungen, da Ectoin die Synthese von p53 stimuliert. Das p53-Protein wird durch Ectoin oder Ectoin-Derivate geschützt, indem der Wirkstoff eine Hydrathülle um das Protein bildet. Dies führt dazu, dass Wassermoleküle aus der Proteinstruktur von p53 nicht entfernt werden können, so dass die 3D-Struktur des p53-Proteins konserviert wird. Insgesamt kommt es damit zu einer Verbesserung des Abwehrstatus der Zellen, insbesondere der Hautzellen.

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erhältlich oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden.

Die INCI-Namen der verwendeten Rohstoffe sind wie folgt (die INCI-Namen werden definitionsgemäß in englischer Sprache angegeben):

Rohstoff	INCI-Name
Mandelöl	Sweet Almond Oil (Prunus Dulcis)
Eutanol G	Octyldodecanol
Luvitol EHO	Cetearyl Octanoate
Oxynex K flüssig	PEG-8, Tocopherol, Ascorbyl Palmitate, Ascorbic Acid, Citric Acid
Panthenol	Panthenol
Karion F flüssig	Sorbitol
Sepigel 305	Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, Laureth-7
Paraffin, dünnflüssig	Mineral Oil (Paraffinum Liquidum)
Mirasil CM 5	Cyclomethicone

Arlacel 165	Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate
Germaben II	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben
Parfüm Bianca	Parfum
Abil WE 09	Polyglyceryl-4 Isostearate, Cetyl Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate
Jojobaöl	Jojoba Oil (Buxus Chinensis)
Cetiol V	Decyl Oleate
Prisorine IPIS 2021	Isopropyl Isostearate
Ricinusöl	Castor Oil (Ricinus Communis)
Lunacera M	Cera Microcristallina
Miglyol 812 Neutralöl	Caprylic/Capric Triglyceride
Eusolex T-2000	Titanium Dioxide, Alumina, Simethicone

Beispiel 1

Aus folgenden Komponenten wird ein Hautpflegegel (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

		<u>Gew.-%</u>
A) Mandelöl	(2)	8,0
Eutanol G	(3)	2,0
Luvitol EHO	(4)	6,0
Oxynex K flüssig (Art.-Nr. 108324)	(1)	0,05
B) Panthenol (Art.-Nr. 501375)	(1)	0,5
Karion F flüssig (Art.-Nr. 102993)	(1)	4,0
Konservierungsmittel		q.s.
Wasser, demineralisiert		ad 100
C) Sepigel 305	(5)	3,0
D) RonaCare™ Ectoin	(1)	1,0

Als Konservierungsmittel können

0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder

0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)

verwendet werden.

Herstellung:

Die vereinigte Phase B wird unter Rühren langsam in die Phase C eingetragen. Danach wird die vorgelöste Phase A zugesetzt. Es wird gerührt, bis die Phasen homogen gemischt sind. Anschließend wird Phase D zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Gustav Heess, Stuttgart
- (3) Henkel KGaA, Düsseldorf
- (4) BASF AG, Ludwigshafen
- (5) Seppic, Frankreich

Beispiel 2

Aus folgenden Komponenten wird eine Hautpflegecreme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

			<u>Gew.-%</u>
A) Paraffin, dünnflüssig	(Art.-Nr. 107174)	(1)	8,0
Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102)	(1)	4,0
Mirasil CM 5		(2)	3,0
Stearinsäure		(1)	3,0
Arlacel 165		(3)	5,0
B) Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
Germaben II		(4)	0,5
Wasser, demineralisiert			ad 100
C) Parfüm Bianca		(5)	0,3

D) RonaCare™ Ectoin

(1)

1,0

Herstellung:

Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt, die Phasen C und D werden zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA, Darmstadt

(2) Rhodia

(3) ICI

(4) ISP

(5) Dragoco

Beispiel 3

Aus folgenden Komponenten wird eine Sonnenschutzlotion (W/O), enthaltend Ectoin, hergestellt:

			<u>Gew.-%</u>
A) Abil WE 09	(2)		5,0
Jojoba Öl	(3)		6,0
Cetiol V	(4)		6,0
Prisorine 2021	(5)		4,5
Ricinusöl	(6)		1,0
Lunacera M	(7)		1,8
Miglyol 812 Neutralöl	(8)		4,5
B) Eusolex T-2000	(Art.-Nr. 105373)	(1)	3,0
Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	2,0
Natriumchlorid	(Art.-Nr. 106400)	(1)	0,4
Konservierungsmittel			q.s.
Wasser, demineralisiert			ad 100

C) Parfüm	(5)	0,3
-----------	-----	-----

D) RonaCare™ Ectoin	(1)	1,0
---------------------	-----	-----

Als Konservierungsmittel können
0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder
0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)
verwendet werden.

Herstellung:

Zunächst wird Eusolex T-2000 in Phase B eingerührt und auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase A auf 75°C erwärmt, und unter Rühren wird Phase B langsam zugegeben. Es wird bis zur Homogenität gerührt und anschließend unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Danach werden die Phasen C und D zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Th. Goldschmidt AG, Essen
- (3) H. Lamotte, Bremen
- (4) Henkel KGaA, Düsseldorf
- (5) Unichema, Emmerich
- (6) Gustav Heess, Stuttgart
- (7) H.B. Fuller, Lüneburg
- (8) Hüls Troisdorf AG, Witten

Beispiel 4

Aus folgenden Komponenten wird eine Hautpflegecreme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

A) Paraffin, dünnflüssig	(Art.-Nr. 107174)	(1)	8,0
Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102)	(1)	4,0
Mirasil CM 5		(2)	3,0
Stearinsäure		(1)	3,0
Arlacel 165 V		(3)	5,0
B) Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
Germaben II		(4)	0,5
Wasser, demineralisiert			ad 100
C) RonaCare™ Ectoin		(1)	2,5

Herstellung:

Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt, Phase D wird zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Rhodia
- (3) ICI
- (4) ISP

Beispiel 5**Haartonikum mit Ectoin**

ROHSTOFF		INCI	Gew. %
MERCARE® Biotin Art. Nr. 130220	(1)	Biotin	0,05
RonaCare™ Ectoin Art. Nr. 130200		(Ectoin)	1,00
Octopirox	(2)	Piroctone Olamine	0,10
D(+)Pantothenyl Alcohol (Art.Nr. 501375)	(3)	Panthenol	0,30
Salicylsäure (Art. Nr. 100631)	(1)	Salicylic Acid	0,10
N-Cetyl-N,N,N-trimethyl- ammoniumbromid (Art. Nr. 102343)	(1)	Cetrimonium Bromide	0,10
Dragoplant Hamamelis	(4)	Aqua, Alcohol Dentat., Hamamelis Virginiana	1,00
2-Propanol (Art.-Nr. 100995)	(1)	Isopropyl Alcohol	45,00
Demin. Wasser		Aqua	ad 100

Herstellung:

Biotin wurde in Wasser und 2-Propanol gelöst. Anschließend wurde Ectoin gelöst und die restlichen Rohstoffe wurden unter Rühren hinzugefügt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Hoechst
- (2) BASF
- (3) Dragoco

Beispiel 6**2 in 1 Shampoo**

ROHSTOFF		INCI	Gew. %
Jaguar C-162	(2)	Hydroxypropyl Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride	0,20
Miranol Ultra C32	(2)	Sodium Cocoamphoacetat	10,00
Texapon NSO	(3)	Sodium Laureth Sulfate	32,00
Nicotinamid (Vitamin B3) (Art.Nr. 130179)	(1)	Niacinamid	0,10
(D+)-Biotin (Vitamin H) (Art. Nr. 130220)	(1)	Biotin	0,05
RonaCare™ Ectoin (Art. Nr. 130200)	(1)	(Ectoin)	1,00
D-Panthenol	(4)	Panthenol	0,50
Natriumchlorid (Art.Nr. 106400)	(1)	Sodium Chloride	1,0
Parfüm		Parfum	
Konservierungsmittel			q.s.
Zitronensäure (Art.Nr. 130137)	(1)	Citric Acid	q.s.
Demin. Wasser		Aqua	ad 100

Herstellung:

Jaguar C-162 wurde in Wasser dispergiert und mit Zitronensäure hydratisiert. Die restlichen Rohstoffe wurden in der angegebenen Reihenfolge unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde mit NaCl die Viskosität und mit Zitronensäure der pH-Wert eingestellt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Rhodia
- (3) Cognis GmbH
- (4) BASF AG

Beispiel 7**Hair Styling Gel**

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
A			
Perlglanzpigmente	(1)		1,00
Carbopol ETD 2001	(2)	Carbomer	0,50
2-Propanol z.A.	1.09634 (1)	Isopropyl Alcohol	20,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	30,00
B			
Lüviskol K 30 Pulver	(3)	PVP	1,60
Germaben II	(4)	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben	0,20
Triethanolamin reinst	108377 (1)	Triethanolamine	1,20
RonaCare™ Ectoin	130200 (1)	(Ectoin)	1,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	45,60

Herstellung:

Das Perlglanzpigment wurde im Wasser/Propanol-Gemisch der Phase A dispergiert und das Carbopol wurde unter Rühren eingestreut. Nach vollständiger Lösung wurde die vorgelöste Phase B langsam eingerührt.

Bemerkungen:

Empfohlene Perlglanzpigmente sind Interferenzpigmente, Silberpigmente, Goldpigmente, Eisenoxidpigmente.

22.08.01

29

Beispiel 9**Duschgel**

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
A			
Timiron Splendid Green	1.17477	(1) CI 77891 (Titanium Dioxide), Mica, Silica	0,10
Keltrol T		(2) Xanthan Gum	0,75
Wasser, demineralisiert		Aqua Water)	62,10
B			
Plantacare 2000		(3) Decyl Glucoside	20,00
Texapon ASV		(3) Magnesium Oleth Sulfate, So- dium Oleth Sulfate, Magnesium Laureth-8 Sulfate, Sodium Laureth-8 Sulfate, Magnesium Laureth Sulfate, Sodium Laureth Sulfate	0,65
Bronidox L		(3) Propylene Glycol 5-Bromo-5- Nitro-1,3-dioxane	0,20
Parfümöl Everest 79658 SB		(4) Parfum	0,05
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
C			
Citronensäure Monohydrat	130137	(1) Citric Acid	0,15
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	10,00

Herstellung:

Für Phase A wurde das Pigment in das Wasser eingerührt. Keltrol T wurde unter Rühren langsam eingestreut und es wurde gerührt, bis es gelöst war. Die Phasen B und C wurden nacheinander hinzugefügt, und es wurde dabei langsam gerührt, bis alles homogen verteilt war.

Beispiel 12

Sonnenschutzlotion (W/O)

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
A			
Eusolex 8300	105385	(1) 4-Methylbenzylidene Camphor	4,00
Eusolex 2292	105382	(1) Octylmethoxycinnamate, BHT	7,00
Abil WE 09		(2) Polyglyceryl-4-Isostearate, Cetyl Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate	5,00
Jojobaöl		(3) Buxus Chinensis (Jojoba Oil)	3,00
Cetiol V		(4) Decyloleate	3,00
Prisorine 2021		(5) Isopropyl Isostearate	2,00
Paracera M		(6) Microwax	1,00
Miglyol 812, Neutralöl		(7) Caprylic/Capric Triglyceride	3,00
Propyl-4-hydroxybenzoat	1.07427	(1) Propylparaben	0,05
B			
Eusolex T-Aqua	105401	(1) Aqua (Water), Titanium Dioxide, Alumina, Sodium Metaphosphate, Phenoxyethanol, Sodium Methylparaben	16,00
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) Glycerin	2,00
Natriumchlorid	106400	(1) Sodium Chloride	0,40
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	53,40
Methyl-4-hydroxybenzoat	106757	(1) Methylparaben	0,15

Herstellung:

Phase B wurde auf 80°C und Phase A wurde auf 75°C erhitzt. Phase B wurde langsam in Phase A eingerührt. Das Gemisch wurde homogenisiert und unter Rühren abgekühlt.

Herstellung:

Phasen A und B wurden getrennt vorgemischt. Phase C wurde auf 50°C erhitzt. Phasen A und B wurden in die Phase C eingerührt und unter Vakuum vermischt. Nach langsamer Zugabe von Phase D wurde unter Vakuum homogenisiert. Es wurde weiter unter Vakuum gerührt, bis das Gel klar war.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Crissa Drebing GmbH
- (3) Th. Goldschmidt AG
- (4) BASF AG
- (5) Degussa AG

Beispiel 14Mundwasser-Konzentrat**ROHSTOFF****Gew. %**

RonaCare™ Ectoin	(1)	1,00
N-Cetylpyridiniumchlorid (Art.-Nr. 102340)	(1)	0,50
Ethanol (96%) (Art.-Nr. 100971)	(1)	70,00
Pfefferminz-Aroma 77526-34	(2)	0,15
Wasser, demineralisiert		Ad 100,00

Herstellung:

Alle Bestandteile wurden bis zur klaren Lösung gerührt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Givaudan-Roure, Dortmund

Beispiel 15**Lippenbalsam**

ROHSTOFF	INCI	Gew.%
RonaCare™ Ectoin (Art.-Nr. 130200)	(1) (Ectoin)	1,00
Tagat S2	(2) PEG-20 Glyceryl Stearate	10,00
Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	20,00
Glycerin (87%) (Art.-Nr. 104091)	(1) Glycerin	20,00
Vaseline	(4) Petrolatum	35,00

Herstellung

Alle Bestandteile wurden auf 75°C erhitzt und anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Goldschmidt GmbH
- (3) Cognis GmbH
- (4) Schümann Sasol

Beispiel 16**Lip Gloss**

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
A			
Perlglanzpigmente		(1)	10,00
B			
Indopol H 100		(2) Polybutene	59,95
Bentone Gel MIO V		(3) Quaternium-18 Hectorite, Propylene Carbonate Paraffinum Liquidum (Mineral Oil)	20,00
Eutanol G		(4) Octyldodecanol	6,00
MERCARE®	130180	(1) Tocopheryl Acetate	1,00
Tocopherolacetat			1,00
Dow Corning 1403 Fluid		(5) Dimethiconol, Dimethicone,	3,00
Propyl-4-hydroxybenzoat	1.07427	(1) Propylbarabene	0,05
C			
RonaCare™ Ectoin		(1) (Ectoin)	1,00

Herstellung:

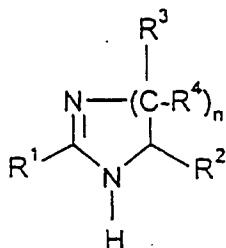
Alle Bestandteile der Phase B wurden zusammen eingewogen, erhitzt (60-70°C) und gut durchgerührt, bis eine homogene Masse entstand. Dann wurden die Phasen B und C zugegeben und nochmals durchrührt. Die homogene Mischung wurde bei 50-60°C abgefüllt.

Bezugsquellen:

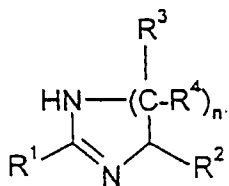
- (1) Merck KGaA
- (2) Amoco
- (3) Rheox
- (4) Cognis GmbH
- (5) Dow Corning

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b



1a



1b

einem physiologisch verträglichen Salz davon und einer stereoisomeren Form davon, worin

R^1 H oder Alkyl,

R^2 H, COOH , COO-Alkyl oder CO-NH-R^5 ,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

R^5 H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten,

zur Stabilisierung von p53.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei p53 als Gen vorliegt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei p53 als Protein vorliegt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form einer topischen Zusammensetzung.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form einer Nahrungsmittelzusammensetzung.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine gemäß Anspruch 1 verwendete Verbindung in einer topischen Zusammensetzung in einer Menge von 0,0001 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, vorliegt.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und/oder (S, S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure verwendet werden.

22.08.01

41

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten,
zur Stabilisierung von p53.

Diese Verbindungen werden erfindungsgemäß üblicherweise in Form einer topischen Zusammensetzung verwendet.